



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

درمانی بوشهر دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

بررسی آنتی ژن های سایر گروه های خونی

در بیماران تالاسمی ماژور شهر بوشهر

در سال ۱۳۸۹

دانشجو: هدی اسعدی

اساتید رهنما:

دکتر صمد اکبرزاده استادیار بخش بیوشیمی دانشکده پزشکی

نرگس عبیدی عضو هیئت علمی دانشکده پیراپزشکی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر ارائه گردیده است.

مرداد ۹۰



سپاس بی‌کران پروردگار را که قطره‌ای از اقیانوس

بی‌منتهای علم خود را به من عنایت فرمود تا پیوسته

مشتاق بهره‌گیری از قطره‌های دیگر باشم...

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

که زندگیشان همه کوشش، و وجودشان همه مهر است،

فرشتگانی که در سراسر زندگی چون شمع سوخته اند

تا گرمی و نور بخشند.

پدر صبورم که طاقت و پشتکارش تکیه گاه من است

و مادر دلسوز و مهربانم که دعای خیرش همواره نجات بخشم است

تقدیم به برادر عزیزم "حسین" سرمایه گرانبهایی که وجودش

همواره امیدبخش لحظه هایم است.

و تقدیم به تمام بیمارانی که به بهای دردشان طبابت آموختم.

با تشکر و سپاس فراوان از رهنمودها و زحمات

اساتید گرامی

که مرا در به انجام رساندن این طرح یاری نمودند.

جناب آقای دکتر صمد اکبرزاده

که در تمام راه پشتیبان من بودند

و سرکار خانم نرگس عبیدی

که با دلسوزی و تلاش بی‌دریغ در تمام اوقات پاسخگوی سؤالات

این‌جانب بودند.

چکیده فارسی

مقدمه: بیماری تالاسمی ماژور یک بیماری خونی شایع است که در آن اختلال در سنتز زنجیره ی بتا منجر به عدم ساخت یا ساخت اندک این زنجیره شده و بدنبال آن زنجیره های آلفای سمی در گلبول های قرمز رسوب می کند. در نتیجه این گلبول ها در مغزاستخوان و خون محیطی تخریب شده و مراکز خونسازی فرعی نیز برای جبران، فعالیت خونسازی خود را آغاز کرده، منجر به ایجاد آنمی همولیتیک شدید می شوند. این بیماران به علت ماهیت مزمن بیماری نیاز به تزریق خون مکرر دارند و در کراس مچ آنها تنها آنتی ژن های گروه های خونی اصلی بررسی می شوند؛ در حالیکه اغلب واکنش های خونی این افراد در اثر آلوایمونیزاسیون علیه گروه های خونی فرعی می باشد.

در این مطالعه امکان شناسایی آنتی ژن های $A, B, O, C, c, D, E, e, Le^a, Le^b, K, Fy^a, Fy^b, JK^a, JK^b, Lu^a, Lu^b, M, N, S, s, P1$ در نمونه های خون محیطی افرادی که پیش از این تنها از نظر آنتی ژن های ABO و D تست می شدند بررسی شد.

روش کار: تعداد ۷۲ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که حداقل یک سال از شروع تزریق خون در آنها می گذرد انتخاب شدند و نمونه خون وریدی از آنها تهیه شد. این نمونه خون تحت آزمایش لوله ای مستقیم جهت شناسایی آنتی ژن های گلبول قرمز قرار گرفت.

نتایج: در سیستم ABO فراوانی آنتی ژن O بیشترین و پس از آن آنتی ژن های A, B قرار داشتند. در سایر گروه های خونی آنتی ژن های e, Fy^a, Fy^b, M و پس از آن c, N, S, Lu^a, Le^b فراوان ترین بودند.

بحث و نتیجه گیری: چنانچه فنوتیپ مچینگ بیمارانی که هنوز آلوآنتی بادی تولید نکرده اند انجام شود و نیز اگر گلبول های قرمز افراد دهنده مطابق فنوتیپ بیماران انتخاب شود، آلوایمونیزاسیون توسعه پیدا نخواهد کرد و هزینه درمان عوارض آلوایمونیزاسیون نیز کاهش می یابد. با کاهش خطر آلوایمونیزاسیون می توان از مرگ و میر بسیاری از این بیماران جلوگیری به عمل آورد.

کلمات کلیدی: آنتی ژن های غیر ABO، تالاسمی، ترانسفیوژن

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی.....	ب
فصل اول:	
مقدمه.....	۱
۱-۱- کلیات.....	۲
۱-۲- بیان مسئله.....	۱۵
۱-۳- اهداف و فرضیات.....	۲۱
فصل دوم:	
مروری بر متون.....	۲۲
فصل سوم:	
مواد و روش کار.....	۳۰
فصل چهارم:	
نتایج.....	۴۶
فصل پنجم:	
بحث و نتیجه گیری.....	۴۹
پیشنهادهات.....	۵۲
فصل ششم:	
منابع.....	۵۳
چکیده انگلیسی.....	۶۰
مقاله	

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱. فراوانی آنتی‌ژن‌های ABO در بیماران تالاسمی ماژور در بوشهر.....	۴۷
جدول ۲. فراوانی آنتی‌ژن‌های غیر ABO در بیماران تالاسمی ماژور در بوشهر.....	۴۸

فصل اول

مقدمه

۱-۱- کلیات :

تالاسمی از بیماری‌های ژنتیکی است که در اثر آن هموگلوبین ساختار طبیعی خود را از دست داده و بنابراین هموگلوبین غیر موثر در بدن ایجاد می‌شود در نتیجه هموگلوبین معیوب قادر به اکسیژن رسانی مطلوب به اعضای بدن نیست پس در واقع کمبود کلی هموگلوبین وجود ندارد بلکه هموگلوبین غیرطبیعی افزایش یافته است.

هموگلوبین جزء انتقال دهنده اکسیژن در سلول‌های قرمز خونی می‌باشد. هموگلوبین شامل دو زوج زنجیره پروتئینی مختلف به نام آلفا و بتا می‌باشد.

اگر بدن توانایی تولید کافی از هر نوع پروتئین را نداشته باشد، سلولهای خونی بطور کامل شکل نگرفته توانایی انتقال اکسیژن کافی را ندارند و در نتیجه یک نوع کم خونی ایجاد می‌شود که در طفولیت آغاز شده و تا پایان عمر به طول می‌انجامد.

۱-۱-۲- پاتوفیزیولوژی

موتاسیون‌های موجود در تالاسمی بتا، شامل حذف ژن گلوبین، جهش در منطقه پیش برنده (Promotor)، جهش در کدون‌های پایان، جهش در منطقه اسپلایس و دیگر جهش‌های نادر است. در حقیقت مشخصه اصلی این بیماری عدم توازن در زنجیره گلوبین می‌باشد. در مغزاستخوان، جهش‌های موجود، ایجاد وقفه در روند بلوغ سلول‌های قرمز می‌کنند و منجر به اریتروپوئز غیر مؤثر می‌شود. مغزاستخوان پرکار است ولی رتیکولوسیت‌ها نسبت کم می‌باشند و آنمی شدیدی وجود دارد. در تالاسمی بتا، زنجیره‌های اضافی گلوبین آلفا، نسبت به زنجیره‌های گلوبین بتا و گاما وجود دارد. تترامر آلفاگلوبین α_4 تشکیل می‌شود و این

انکلوژیون‌ها با غشای گلبول‌های قرمز واکنش نشان می‌دهد و باعث کوتاه شدن عمر آنها می‌گردد، و در نهایت منجر به آنمی و افزایش تولید رده اریترئید می‌شود. زنجیره‌های گلوبین گاما که در مقادیر نرمال تولید شده بودند، باعث افزایش HbF ($\alpha 2\gamma 2$) می‌شوند. زنجیره‌های گلوبین دلتا، که آنها هم در مقادیر نرمال تولید شده بودند، باعث افزایش HbA₂ ($\alpha 2\delta 2$)، در تالاسمی بتا می‌شوند.ⁱ

۱-۳- علائم و نشانه‌ها

هیپوکرومی و میکروسیتوز در همه انواع بتا تالاسمی‌ها وجود دارند، چراکه در این‌ها مقادیر تترامرهای هموگلوبین کاهش یافته است. در هتروزیگوت‌ها (صفت بتا تالاسمی) این تنها اختلالی است که دیده می‌شود و آنمی در سطح خفیف و حداقل است. در وضعیت‌های شدیدتر هموزیگوت، تجمع غیرمتعادل زنجیره‌های آلفا و بتاگلوبین موجب تجمع زنجیره‌های آلفای جفت نشده و نامحلول می‌گردد. این اجسام انکلوژیونی سمی را می‌سازند که موجب کشتن اریتروبلاست‌های در حال تکامل در مغزاستخوان می‌شوند. معدودی از پرواریتروبلاست‌هایی که مراحل بلوغ اریترئیدی را شروع می‌کنند، زنده می‌مانند. عده کمی از RBCها که زنده می‌مانند حاوی بار زیادی از اجسام انکلوژیونی هستند که در طحال یافت می‌شوند و طول عمر آنها کم شده، در نتیجه موجب پدید آمدن یک آنمی همولیتیک شدید می‌شوند. آنمی شدید ایجاد شده، رهایی بیشتر اریتروپویتین را تحریک می‌کند و منجر به یک هیپرپلازی اریترئیدی جبرانی می‌شود، اما پاسخ مغزاستخوان بالاخره بواسطه ی اریتروپوئز غیر مؤثر متوقف می‌گردد. آنمی پایدار می‌ماند و ادامه هیپرپلازی اریترئید سبب ایجاد توده‌هایی از بافت خونساز خارج از مغزاستخوان در کبد و طحال می‌شود.

اتساع زیاد مغزاستخوان، رشد و نمو را دچار اختلال می‌کند. کودکان دچار چهره های مشخصه موش

خرمایی (chipmunk) بدلیل هیپرپلازی مغزاستخوان فک فوقانی و برآمدگی و نازک شدن استخوان فرونتال

می‌شوند و شکستگی پاتولوژیک استخوان‌های دراز و مهره ها بدلیل تهاجم قشری توسط عوامل اریترئید و

نهایتاً عقب ماندگی رشدی در آنان به وقوع می‌پیوندد. آنمی همولیتیک هم سبب هیپاتواسپلنومگالی،

زخم‌های پا، سنگ‌های صفراوی و نارسایی قلبی احتقانی با برون ده بالا می‌گردد. مصرف منابع کالری

جهت حمایت از خونسازی، سبب لاغری، حساسیت زیاد به عفونت‌ها، اختلال عملکرد غدد درون ریز،

و درموارد بسیار شدید، مرگ در دهه اول زندگی می‌شود. ترانسفیوژن‌های مکرر و مزمن گلبول‌های قرمز،

تحویل اکسیژن به بافتها را بهبود می‌بخشد، اریتروپوئز غیرمؤثر بیش از حد را سرکوب می‌کند و برطول عمر

می‌افزاید، اما عوارض جانبی اجتناب ناپذیر آن بویژه رسوب آهن، معمولاً تا رسیدن به سن ۳۰ سالگی

کشنده خواهدبود.

شدت بیماری شدیداً متغیر و متفاوت است. عوامل دخیل شناخته شده در شدت و تظاهرات بیماری شامل

آن‌هایی هستند که در کم و زیاد کردن بار تحمیلی انکلوژیون‌های آلفاگلوبین جفت نشده دخالت دارند.

تالاسمی بتا در افرادی که در هموگلوبین آنها پروتئین بتا کافی تولید نمی‌شود ایجاد می‌گردد. این بیماری

در مردم نواحی مدیترانه نظیر یونان و ایتالیا، ایران، شبه جزیره ی عرب، آفریقا، جنوب آسیا و جنوب چین

یافت می‌شود.

سه گونه تالاسمی بتا وجود دارد که با توجه به آثار آنها بدن از خفیف تا شدید تقسیم بندی می‌شوند:

• تالاسمی مینور یا صفت تالاسمی

در این حالت کمبود پروتئین به حدی نیست که باعث اختلال در عملکرد هموگلوبین گردد. یک فرد با این بیماری، حامل صفت ژنتیکی تالاسمی می‌باشد. این فرد به جز یک کم خونی خفیف در برخی موارد، مشکل دیگری را تجربه نخواهد کرد. همانند تالاسمی آلفای خفیف، پزشکان اغلب سلولهای قرمز خونی فرد مبتلا به تالاسمی بتا مینور را به عنوان علامتی از کم خونی فقر آهن با تجویز نادرست مکمل آهن درمان می‌نمایند.

- تالاسمی بینابینی

در این حالت کمبود زنجیره‌ی بتا در هموگلوبین به اندازه‌ای است که منجر به کم خونی نسبتاً شدید و اختلالات قابل ملاحظه‌ای در سلامت فرد نظیر بدفرمی‌های استخوانی و بزرگی طحال می‌گردد. در این مرحله طیف وسیعی از علائم وجود دارد. تفاوت کم بین علائم تالاسمی بینابینی و فرم شدیدتر (تالاسمی ماژور) یا تالاسمی بزرگ می‌تواند گیج کننده باشد.

بدلیل وابستگی بیمار به تزریق خون، فرد را در گروه تالاسمی ماژور قرار می‌دهند. بیماران مبتلا به تالاسمی بینابینی برای بهبود کیفیت زندگی و نه برای نجات یافتن، به تزریق خون نیازمند می‌باشند.

- تالاسمی ماژور یا آنمی کولی Cooley's Anemia

شدیدترین فرم تالاسمی بتا می‌باشد که کمبود شدید زنجیره‌ی بتا در هموگلوبین منجر به یک کم خونی تهدید کننده حیات می‌شود و فرد به انتقال خون منظم و مراقبت‌های طبی فراوانی نیازمند می‌گردد. بدن کمبود این زنجیره‌ها را با ساخت زنجیره‌های آلفا جبران می‌کند که این زنجیره‌های آلفای اضافی برای گلبول‌های قرمز سمی هستند و با رسوب بر روی آنها باعث می‌شوند که گلبول‌های قرمز در مغز استخوان و در داخل خون تخریب شده و زنجیره‌های آلفا در مغز استخوان رسوب می‌کنند. از طرفی به علت

خونسازی غیر مؤثر، مراکز خونساز خارج مغز استخوان، از جمله کبد و طحال شروع به خونسازی می‌کنند و بزرگ می‌شوند.

بیماری معمولاً بصورت کم خونی شدید در ۶ ماهه اول زندگی کودک تظاهر می‌کند و در صورت عدم شروع تزریق خون، بافت مغز استخوان و مکان‌های خونساز خارج مغز استخوان فعال و بزرگ شده و باعث بزرگی مغز استخوان‌ها بخصوص استخوانهای پهن (صورت و جمجمه) و بزرگی کبد و طحال می‌شوند.ⁱ

بیماران تالاسمی ماژور به علت ماهیت مزمن بیماری نیاز به تزریق خون مداوم دارند. در تزریق خون این بیماران فقط گروههای خونی اصلی کنترل می‌شوند و در نتیجه ایجاد آنتی‌بادی علیه سایر گروه‌های خونی (آلوانتی‌بادی‌ها) ممکن است باعث بروز واکنش‌های خونی گردیده و عوارضی را بوجود آورد. آلوانتی‌بادی، نوعی آنتی‌بادی است که علیه آنتی‌ژن‌هایی که فرد فاقد آنهاست تولید می‌شود و بیشتر به آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز مربوط است.

بیش از دو سوم این واکنش‌ها مربوط به زیرگروه‌های RH بخصوص C, c, E و گروه‌های Kell, Kidd و Duffy می‌باشد.

بیشتر این واکنش‌ها از نوع همولیتیک تأخیری بوده که علاوه بر کم خونی وعدم افزایش هموگلوبین پس از تزریق خون، باعث ایجاد زردی و احساس خستگی مداوم در بیماران می‌شود.

در این بیماران غربالگری نوع آنتی‌بادی می‌تواند به تشخیص آنتی‌ژنی کمک کند. از طرفی با یافتن نوع آنتی‌بادی (از طریق آزمایش‌های تخصصی) می‌توان اقدام به درمان کرد، یعنی آنتی‌ژنی که بیمار فاقد آن است را تعیین کرده و هر بار که بیمار خون فاقد آن آنتی‌ژن را دریافت می‌کند، میزان تیتراژ آنتی‌بادی به مرور کاهش یافته و از عوارض کاسته می‌شود.ⁱⁱⁱ

یکی از گروه‌های پرخطر جامعه به لحاظ تشکیل آلوآنتی بادی، بیماران تالاسمی هستند. برای تزریق خون در این بیماران گروه‌های ABO و Rh(D) کنترل می‌شوند و از آنجایی که بیماران تالاسمی به طور مداوم تزریق خون دارند، ممکن است علیه سایر آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز نیز آنتی‌بادی بسازند که این امر می‌تواند در تزریق خون‌های بعدی موجب بروز واکنش‌های خونی گردد. در میان آنتی‌ژن‌های گروه خونی، زیرگروه‌های Rh(D,e,E,c,C), Kell خاصیت آنتی ژنیستی بیشتری دارند و قادر به تحریک سیستم ایمنی می‌باشند.

در سال ۱۹۰۱ فردی به نام Karl Landsteiner کشف کرد که هنگام تزریق خون یک فرد به دیگری، تفاوت‌هایی در خون آنها منجر به عوارضی چون شوک، یرقان و هموگلوبینوری می‌شود.

Landsteiner گروه‌های خونی را در سه دسته A, B, O جای داد و بیان کرد که انتقال خون بین افراد با گروه‌های خونی مشابه باعث تخریب سلول‌های خونی نمی‌شود اما این انتقال بین افراد با گروه‌های متفاوت، عوارضی روی گلبول‌های قرمز خواهد داشت. چهارمین نوع گروه خونی نیز در ۱۹۰۲ توسط Decastrello و A.Sturli کشف گردید. این چهار تایپ گروه‌های خونی اصلی را تشکیل داده و از آن زمان تاکنون گروه‌های خونی فرعی بسیاری کشف شده است. مؤسسه بین المللی انتقال خون (ISBT) نامگذاری و استانداردسازی این سیستم ها را به عهده دارد.

این مؤسسه تاکنون ۳۰ سیستم گروه خونی معرفی نموده که از آن جمله می‌توان به سیستم های MNS, Kell, Lewis, Kidd. Duffy اشاره کرد.^{iv}

ⁱ ریچارد، برمن. بیماری‌های خون و انکولوژی. ترجمه محمد صفری، ارژنگ گردیز، محمدرضا چهارسن.

ii <http://daneshnameh.roshd.ir/mavara/mavara-index.php?page=%d8%aa%d8%a7%d9%84%d8%a7%d8%b3%d9%85%db%8c&SSOReturnPage=Check&Rand=0> سایت دانشنامه رشد :قسمت علوم طبیعت، شاخه علوم

پزشکی، شاخه بهداشت

iii دکتر آریتا آذرکیوان، محمدحسین احمدی، دکتر احمد قره باغیان، دکتر سیما ذوالفقاری انارکی، دکتر سهیلا ناسی زاده، دکتر مهتاب مقصودلو، دکتر عبدالمجید طولابی، پروین لطفی، بررسی غربالگری آنتی بادی های نامنظم و تعیین نوع آنتی بادی ها به روش ژل در بیماران تالاسمی، فصلنامه خون، دوره ۵ شماره ۲ تابستان ۸۷ (۹۹-۱۰۸)

iv قابل دسترسی در سایت:

1-WWW.BLOODBOOK.COM,BLOOD TYPING SYSTEMS OTHER THAN ABO